

Ansiedad y Depresión

M Luna1, L Hamana Z1, YC Colmenares2 y CA Maestre3.

1. Médico Residente del Departamento de Medicina Interna, Hospital "Dr. Victorino Santaella Ruíz" (HVS.) Los Teques.
2. Médico Interno de Postgrado, Departamento de Medicina Interna, H.V.S. Los Teques.
3. Médico Internista. Adjunto y Coordinador Docente del Departamento de Medicina Interna. H.V.S. Los Teques. Edo. Miranda.

RESUMEN

En este artículo se hace una revisión del tratamiento farmacológico de la ansiedad y depresión, precedida de una somera descripción de estas patologías. Analizaremos las drogas ansiolíticas y antidepresivas de uso común y las más recientes; ya que el médico debe conocer las indicaciones precisas de los distintos medicamentos, la farmacocinética y farmacodinamia de los mismos, dosis, efectos adversos, interacciones con otros fármacos y complicaciones; para así poder aplicarlos al paciente en forma individual, de manera que éste se beneficie lo mejor posible.

Palabras Clave: Ansiedad, Depresión, Antidepresivos, Drogas antiansiedad.

ABSTRACT

In this article it is made a revision of the pharmacological treatment of the anxiety and depression, preceded of a shallow description of these pathologies. We will analyze the drugs commonly used in anxiety and depression and the most recent, because he prescribes debit side to know the precise indications of the different medications, the farmacocinética and farmacodinamia of the same ones, dose, effects adverse, interactions with other medications and complications; for this way to be able to apply them to the patient in form singular, so that this the best thing benefits possible.

Key Words: Anxiety, Depression, Antidepressants, Antianxiety drugs.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos emocionales y desordenes psiquiátricos tienen una alta prevalencia en la práctica médica general. La intensidad con la cual se presentan, varía ampliamente desde reacciones normales de tristeza y pesar hasta estados graves e incapacitantes que pueden culminar en la muerte. Entre los desordenes psiquiátricos, la ansiedad representa la de mayor incidencia en la comunidad en general, y esta presente en cerca del 15 al 20% de los pacientes(1). Este trastorno puede ser un síntoma cardinal de una condición psiquiátrica primaria o una reacción a una patología médica. La literatura indica que su frecuencia es tres veces mayor en mujeres que en hombres(2).

Con respecto a los trastornos emocionales, podemos mencionar que muchas de las enfermedades por las cuales se consulta diariamente, tienen un alto riesgo de cursar con depresión y por esta razón el médico debe estar alerta para realizar el diagnóstico adecuado y así disminuir las posibilidades de subestimar problemas afectivos, que aún siendo graves tienen una alta tasa de estar subtratados, y de esta manera instaurar la terapéutica más conveniente para el paciente en particular.

ANSIEDAD

Desde el punto de vista fisiológico se define como un sistema que alerta al organismo ante sucesos que lo pueden poner en desventaja; es un sentimiento displacentero que se acompaña de sensaciones somáticas como náuseas, palpitaciones, sudoración, cefalea, necesidad de vaciamiento vesical e inclusive diarrea, entre otras(3).

Desde el punto de vista patológico se caracteriza por una autonomía relativa, sin causa externa o interna aparente, con intensidad, duración y conducta asociada al cuadro clínico; implica dos respuestas, una de hiperalerta continuo, y una respuesta de tipo vegetativo, mediada por el sistema simpático. Se manifiestan alteraciones a nivel cognoscitivo; a nivel físico, neurológico, y por último, a nivel conductual. También pueden considerarse factores exógenos como contribuyentes, entre ellos, ingestión de estimulantes, xantinas, abstinencia de depresores del SNC y abstinencia de opiáceos(3,4,5).

Las entidades psiquiátricas cuyo síntoma cardinal es la ansiedad se subdividen según DSM-IV en(1,4,6):

- 1) Estados ansiosos (neurosis de angustia).
 - a) Trastorno por pánico (ataques de pánico con o sin agorafobia).
 - b) Trastornos por ansiedad generalizada.
 - c) Trastornos obsesivos-compulsivos.
- 2) Trastornos fóbicos (agorafobias, fobia social, fobia simple, etc).
- 3) Conversión (trastorno conversivo).
- 4) Alteración postraumática (trastorno por estrés postraumático).

Entre los más frecuentes tenemos a la fobia, que es un miedo fuerte e irracional a un objeto o situación dada, mientras que en el trastorno de ansiedad generalizada el síntoma cardinal es la ansiedad o sensación de "miedo flotante" por un período de al menos varios meses(7).

Neurobiología de la ansiedad

Entre los sustratos neurobiológicos de la ansiedad se incluyen: Locus coeruleus (piso del IV ventrículo), la elevada actividad de las células de Noradrenalina en este lugar se asocia a temor y ansiedad. Se ha vinculado al sistema de "receptor benzodiazepínico"

que se encuentra en altas concentraciones en el sistema Límbico, a nivel de las estructuras septohipocámpicas; al receptor GABA-A, cuya activación produce efecto inhibitor postsináptico y al complejo receptor GABA/benzodiazepina (GABA-A), sitio de unión para benzodiazepinas, que según propuestas, pueden tener participación en los mecanismos que originan la ansiedad tanto patológica como normal(3,8).

También hay evidencia de la existencia de ligandos naturales en el cerebro de mamíferos que modulan el complejo receptor GABA/Benzodiazepina actuando como agonista, lo cual hace plantear la posibilidad de que los estados de ansiedad y el insomnio puedan ser consecuencia del déficit en la disponibilidad de dichos ligandos(9).

El sistema serotoninérgico modula la conducta humana, así el descenso en la transmisión serotoninérgica facilita o desinhibe algunas actividades, planteándose por lo tanto que la ansiedad este relacionada a la serotonina(10).

AGENTES ANSIOLÍTICOS

Benzodiazepinas

El término benzodiazepina (BZD) se refiere a la estructura compuesta por un anillo de benceno fusionado con un anillo de diazepina(9,11). En la actualidad para el tratamiento de la ansiedad se recomienda entre los derivados de la BZD el clordiazepóxido, diazepam, oxazepam, clorazepato, lorazepam, prazepam, alprazolam, halazepam y clonazepam(12). Serán útiles en casos de significativa disforia; si la ansiedad es incapacitante o disfuncional(11). Otros usos: desintoxicación alcohólica, como sedantes, hipnóticos, anticonvulsivantes, en la medicación preanestésica y anestésica y como relajantes musculares(4,11). ([Ver cuadro 1](#)).

Cuadro 1: Principales propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas

| Fármaco | Vida media (v. administración) | Metabolitos activos | Dosis (mg/d) habitual | Uso Terapéutico |
|--|--------------------------------|---|-----------------------|--|
| <u>Acción prolongada (>24 h)</u> | | | | |
| Flurazepam (Dalmane) | 100 h (VO) | Desalquilflurazepam - Hidroxietilflurazepam | 15-30 | Insomnio. |
| Diazepam (Valium) | 100 h (VO,I.M,IV) | Desmetildiazepam - Oxazepam | 2-60 | T. de ansiedad, estados epilépticos, relajación del músculo estriado, medicación preanestésica |
| Clorazepato (Tranxene) | 100 h (VO) | Desmetildiazepam - Oxazepam | 7,5-60 | T. de ansiedad, T. de los movimientos. |
| Clonazepam (Klonopin) | 34 h (VO) | Ninguno | 0,5-10 | T. convulsivo, auxiliar en caso de manía aguda y T. del movimiento |
| Clordiazepóxido (Librium) | 100 h (VO,I.M,IV) | Desmetildiazepam - Oxazepam | 15-100 | T. ansiedad, abstinencia alcohólica, premedicación |

| | | | | |
|--|----------------|----------------------------------|------------|--|
| | | | | preanestésica. |
| Quazepam (Doral) | 100 h (VO) | Oxoquazepam | 7,5-30 | Insomnio. |
| Halazepam (Paxipam) | 100 h (VO) | Desmetildiazepam - Oxazepam | 60-160 | Insomnio. |
| <u>Acción intermedia (6-24 h)</u> | | | | |
| Alprazolam (Xanax) | 12 h (VO) | Hidroxiaprazolam | 0,5-6 | T. de ansiedad, agorafobia. |
| Lorazepam (Ativan) | 15 (VO,I,M,IV) | Ninguno | 2-6 | T. de ansiedad, medicación anestésica. |
| Oxazepam (Serax) | 8 h (VO) | Ninguno | 10-120 | T. de ansiedad. |
| Estazolam (ProSom) | 17 h (VO) | Hidroxiestazolam Oxoestazolam | 1-2 | Insomnio. |
| Temazepam (Restoril) | 11 h (VO) | Ninguno | 15-30 | Insomnio. |
| <u>Acción breve (< 6 h)</u> | | | | |
| Triazolam (Halcion) | 2 h (VO) | Ninguno | 0,125-0,25 | Insomnio. |
| Midazolam (Versed) | 2,5 (I.M,IV) | Hidroximetilmidazolam | 7,5-45 | Insomnio, medicación preanestésica y transoperatoria |

(*) VO: vía oral, I.M: intravenosa, IV: intramuscular.

Propiedades Farmacológicas: Los efectos producidos se han clasificado como: **1)** Efectos agonistas complejos, aquellos que imitan las acciones de agentes como diazepam, con ocupación fraccionaria de los sitios de fijación relativamente baja. **2)** Efectos agonistas parciales, si producen menos efectos máximos o requieren una ocupación relativamente alta y **3)** Efectos agonistas inversos, con efectos opuestos al diazepam(11).

Sistema Nervioso Central: Las BZD actúan sobre los receptores de los neurotransmisores inhibidores activados directamente por el GABA, cuyo principal receptor en el cerebro es GABA-A(13). En concentraciones más altas, incluyen además la inhibición de la captación de adenosina y la potenciación resultante de este depresor(11). Se han detectado dos tipos de receptores para BZD en el cerebro: el tipo I, independiente del GABA, donde al parecer se ejerce el efecto ansiolítico, y el tipo II dependiente del GABA donde la BZD tienen sus efectos anticonvulsivos e hipnóticos(3).

Los efectos de las benzodiazepinas por acciones en el Sistema Nervioso Central son: sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular, amnesia anterógrada y actividad anticonvulsiva. Al incrementar la dosis, la sedación progresa hasta la hipnosis y luego a estupor(11).

Respiración: En altas dosis deprimen levemente la ventilación alveolar y causan acidosis respiratoria, pueden producir hipoxia alveolar, narcosis por CO₂ o ambos(11,12).

Aparato Cardiovascular: En sujetos normales son menores, a menos que haya intoxicación grave. En dosis preanestésicas disminuyen la presión arterial e incrementan la frecuencia cardíaca. El diazepam aumenta el flujo sanguíneo coronario y parece disminuir el trabajo del ventrículo izquierdo y el gasto cardíaco(11,12).

Tubo Digestivo: Mejoran los trastornos gastrointestinales relacionados con la ansiedad. El diazepam disminuye la secreción nocturna de gastrina(1).

Músculo Estriado: Ocurre cierta relajación muscular(13).

Farmacocinética: A excepción del diazepam, todas las BZD se absorben erráticamente si se administran por vía intramuscular, pero se absorben con rapidez por vía oral, se fijan estrechamente a proteínas plasmáticas (85 a 95%). Algunas BZD no poseen metabolito activo y se eliminan rápidamente, al contrario de otras. Se metabolizan en el hígado, y se excretan en mayor parte por orina en forma de metabolitos oxidados y conjugados con el ácido glucurónico. Los fármacos activos a nivel del receptor de BZD se pueden clasificar según su vida media en: **1)** BZD de acción ultrabreve, **2)** agentes de acción breve con t_{1/2} menor de seis horas, **3)** agentes de acción intermedia con t_{1/2} de 6 a 24 horas y **4)** agentes de acción prolongada con t_{1/2} de más de 24 horas(4,5,11). La dosificación y propiedades farmacológicas se especifican en el [cuadro 1](#). El tiempo de tratamiento no debe exceder 2 a 6 semanas(13,14,15).

Reacciones Adversas: La probabilidad de producir efectos adversos se incrementa con el uso prolongado de BZD. A dosis hipnóticas pueden producir aturdimiento, laxitud, incremento del tiempo de reacción, trastorno de las funciones mentales y motoras, confusión, agitación, psicosis, debilidad, cefalalgia, vértigo, náuseas, vómitos, diarrea. Puede haber somnolencia residual durante el día. Hay otras menos frecuentes como reacciones alérgicas, hepatotóxicas y hematológicas, reacciones de desinhibición o descontrol que pueden acompañarse también de paranoia, depresión e ideación suicida, estas últimas son raras y pueden relacionarse con la dosis. Están contraindicadas en: Hipotonía muscular, miastenia gravis, glaucoma de ángulo cerrado, hipersensibilidad a la droga, insuficiencia respiratoria grave, durante la lactancia materna y en el primer trimestre del embarazo; ya que se han asociado a malformaciones, entre ellas labio leporino(4,11,16,17).

Intoxicación: Depresión respiratoria, hipotensión, choque, coma y muerte. En casos de intoxicación aguda, está indicado el flumazenil (Lanexat) en dosis de 0,2 Mg endovenosos(18).

INTOLERANCIA, DEPENDENCIA FÍSICA E INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

Generalmente tiene una baja incidencia de abuso y dependencia, pero esta puede ser una complicación del uso crónico(13); la tolerancia y reacciones de abstinencia se observan

en mucho menor grado que con opiáceos y barbitúricos. No deben interrumpirse de manera repentina luego de un uso prolongado(4,5). Tienen interacción mínima con múltiples drogas. ([Ver cuadro 2](#)).

Cuadro 2: Interacciones de las benzodiazepinas con otras drogas

| Drogas | Efectos |
|-----------------|---|
| Antiácidos | Disminuyen la absorción de benzodiazepinas. |
| Cimetidina | Incrementa la vida media del flurazepam y alprazolam |
| Anticonceptivos | Incrementa los niveles de diazepam y triazolam. |
| Digoxina | Alprazolam y diazepam elevan los niveles de digoxina. |
| Disulfiram | Incrementa la duración de acción de los sedantes. |
| Isoniacida | Incrementa nivel plasmático del diazepam. |
| Levodopa | Inhibición del efecto antiparkinsoniano. |
| Propoxifeno | Retarda el clearance del diazepam. |
| Rifampicina | Disminuye niveles plasmáticos de diazepam. |
| Warfarina | Disminuye tiempo de protrombina. |

Barbitúricos

Han sido reemplazados por las BZD como droga de primera elección en el tratamiento de la ansiedad.

Propiedades Químicas: El ácido barbitúrico, carece de actividad depresiva central, pero la presencia de grupos alquilo o arilo le confiere actividades sedantes e hipnóticas(11).

Propiedades Farmacológicas: Disminuyen la facilitación inhibiendo los receptores AMPA excitadores e intensifican la inhibición a nivel de la sinapsis en las que la neurotransmisión es mediada por el GABA en los receptores GABA-A(11,12).

Farmacocinética: Se absorben con rapidez por vía oral, también pueden administrarse por vía intramuscular y rectal. La vía endovenosa se reserva para tratar el estado epiléptico (fenobarbital sódico) o para la inducción o conservación de la anestesia general (tiopental, metohexital). El metabolismo es hepático y su excreción es renal. Su vida media aumenta en ancianos y lactantes, durante el embarazo, y en hepatopatías crónicas(11,17).

Los barbitúricos se clasifican según la duración de acción en cuatro grupos: ([Ver cuadro 3](#)).

- 1) De acción prolongada, más de 8 horas (fenobarbital, barbital).
- 2) De acción intermedia, de 5 a 8 horas (pentobarbital, etc.).
- 3) De acción corta, de 1 a 5 horas (secobarbital).
- 4) De muy corta acción, menos de una hora (tiopental, metohexital)(2).

Cuadro 3: Principales propiedades farmacológicas de barbitúricos representativos

| Compuesto | Vida media(v. administración) | Sedante Dosis diaria/ D. única (mg) | Hipnótico Dosis | Usos Terapéuticos |
|---|-------------------------------|-------------------------------------|-----------------|--|
| <u>Acción prolongada (>8 h)</u> | | | | |
| Fenobarbital (Luminal) | 80-120 h (VO,I,M,IV) | 15-600 / 15-60 | 100-200 | Trastornos convulsivos, estado epiléptico, sedación diurna. |
| Metobarbital (mebaral) | 10-70 h | 32-400 / 32-100 | - | Trastornos convulsivos, sedación durante el día. Anticonvulsivo de segunda línea. |
| <u>Acción intermedia (5-8 h)</u> | | | | |
| Amobarbital (Amytal) | 10-40 h (VO,I,M,IV) | 65-400 / 65-100 | 100-200 | Insomnio, sedación preoperatoria, tratamiento de urgencia de las convulsiones. |
| Butobarbital (Butisol) | 35-50 h (VO) | 15-120 / 15-30 | 50-100 | Insomnio, sedación preoperatoria. |
| Pentobarbital (Nembutal) | 15-30 h (VO,I,M,IV, rectal) | 30-120 / 30-40 | 100-200 | Insomnio, sedación preoperatoria, tratamiento de urgencia de las convulsiones. |
| <u>Acción corta (1-5 h)</u> | | | | |
| Secobarbital (Seconal) | 15-40 h (VO,I,M,IV, rectal) | - | 100-300 | Insomnio, sedación preoperatoria, tratamiento de urgencia de las convulsiones. |
| Aprobarbital (Alurate) | 14-34 h (VO) | - | - | Insomnio. |
| <u>Acción ultracorta (<1 h)</u> | | | | |
| Tiopental (Pentotal) | 8-10 h (IV, rectal) | - | - | Inducción o conservación de la anestesia, sedación preoperatoria, tratamiento de urgencia de las convulsiones. |
| Metohexital (Brevital) | 3-5 h (IV) | - | - | Inducción y conservación de la anestesia. |

VO: vía oral, I.M: intramuscular, IV: intravenosa.

Efectos Adversos: Somnolencia después de su administración por unas cuantas horas; y depresión residual del SNC, con trastornos del juicio y de las capacidades motoras finas; otros efectos son vértigos, náuseas, diarrea, vómitos, incluso excitabilidad franca, irritabilidad, mal humor, dermatitis exfoliativa, fiebre, delirio y hepatopatía(18). Están

contraindicados en pacientes con porfiria y en insuficiencia pulmonar, embarazo reciente y bloqueos cardiacos(11).

Tolerancia y dependencia: Con la administración crónica de dosis crecientes se crea tolerancia en semanas a meses, esto ocurre con mayor frecuencia que con BZD(4,12).

Intoxicación: Se produce coma, con respiración lenta o rápida y superficial, con hipotensión, irritabilidad, hipo o arreflexia y nistagmus. La sobredosis es letal por la depresión respiratoria, en especial si se combina con alcohol y antihistamínicos; el tratamiento se basa en medidas de sostén, con lavados gástricos si han pasado menos de 24 horas, administrando carbón activado y catártico(11,17,19).

Usos Terapéuticos: En situaciones de emergencia para controlar la agitación; en caso de que las BZD o buspirona causen efectos adversos severos; en pacientes que no respondan adecuadamente a estos últimos y en personas que hayan recibido en el pasado barbitúricos y no acepten BZD o buspirona(17).

Azapironas

Las azapironas son una clase de agentes psicoterapéuticos relativamente nueva, con propiedades ansiolíticas y antidepresivas. La buspirona es actualmente la única azapirona en uso clínico(12).

Propiedades farmacológicas: Producen disminución del disparo de las neuronas serotoninérgicas y disminución de la síntesis y descarga de serotonina por su acción sobre ciertos receptores serotoninérgicos; también tienen interacciones moderadas con los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico cerebrales(20).

Farmacocinética: Poca biodisponibilidad, escasamente un 5%, fijación a proteínas plasmáticas en un 95%, vida media de 2,5 horas. Se metaboliza en el hígado y se excreta en la orina como metabolito oxidado(12). La dosis utilizada es de 15 a 45 mg/día dividida en tres dosis por vía oral(4). Ejerciendo su efecto en dos a seis semanas(1,17,21). Esta relativamente libre de efectos secundarios y entre estos tenemos: cefalea, náuseas y mareos(22).

Tolerancia y dependencia: No parecen producir tolerancia, adicción ni reacciones de abstinencia, tampoco manifiestan tolerancia cruzada con BZD y otros depresores del SNC(4,21,22).

Interacciones medicamentosas: Aumenta las concentraciones de haloperidol. No debe administrarse con IMAO sin un intervalo de al menos 2 semanas luego de la suspensión de estos(17).

Usos terapéuticos: En ansiedad generalizada y en trastornos obsesivos-compulsivos sin utilidad en casos de ansiedad con ataques de pánico y trastornos de hiperactividad con déficit de atención(10,12,16,22). Juega un papel importante en el tratamiento del alcoholismo y en la ansiedad del anciano(23).

OTROS FÁRMACOS IMPLICADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD

Hipnóticos no barbitúricos

Tienen propiedades sedantes e hipnóticas, entre ellas el hidrato de cloral, paraldehído, glutetimida y metacuolona. El uso clínico de estos medicamentos ha disminuido considerablemente y son útiles solo en casos específicos como en el delirium tremens (paraldehído)(11,12).

Carbamatos

Se asemejan a las benzodiazepinas, siendo sus efectos ansiolíticos menos selectivos, al igual que los hipnóticos no barbitúricos actualmente su uso ha disminuido(11).

Antihistamínicos

Su efecto ansiolítico no es tan eficaz como el de las benzodiazepinas, no obstante, se utilizan como sedantes en ancianos y niños(3).

Propranolol

El propranolol y otros antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos son importantes en el alivio de los síntomas neurovegetativos de la ansiedad, mediados por el sistema simpático, que acompañan a las fobias aisladas, pero no parecen ser eficaces en la ansiedad generalizada o en el trastorno de pánico(17).

Clonidina

No se ha demostrado su utilidad en los trastornos graves de ansiedad(12,16).

Calcioantagonistas

Al igual que los beta bloqueantes, podrían mejorar los síntomas atribuibles a la inestabilidad autonómica. Tienen uso particularmente potencial en los pacientes con prolapso de válvula mitral asociado a trastornos de pánico. Los datos disponibles de ensayos controlados son limitados(16).

Antipsicóticos y antidepresivos

Existen estudios que han revelado la eficacia de imipramina, clomipramine en los ataques de pánico y entre las drogas antipsicóticas la clozapina esta bajo investigación como posible droga útil en los casos refractarios de ataque de pánico(16).

DEPRESIÓN

Los trastornos afectivos o emocionales, se expresan principalmente por alteraciones del estado de ánimo, conducta y afecto. Los trastornos del ánimo se subdividen en: trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar y depresión asociada con otras enfermedades y drogas(24,25).

En el DSM-IV-R se presenta la siguiente clasificación de trastorno depresivo: **1)** episodios maníacos, **2)** episodio depresivo mayor, **3)** melancolía, **4)** trastorno bipolar, **5)** ciclotimia, **6)** distimia(26).

Trastorno depresivo mayor

Se define como un estado de ánimo depresivo diariamente con un mínimo de duración de 2 semanas. Su incidencia aumenta con la edad y su prevalencia es el doble en mujeres que en hombres(24). La Organización Mundial de la Salud, clasifica este trastorno como la cuarta enfermedad con respecto a carga global de incapacidad y para el año 2002 se estima que este ubicado en el segundo lugar.

Características clínicas: Sentimientos profundos de tristeza y desesperación, deseos de no seguir viviendo, abandono del aseo personal, culpa, autodevaluación, lentitud de las funciones mentales, pérdida de la concentración, pesimismo y autodesprecio(25,27). Alteraciones somáticas y vegetativas como: anorexia, estreñimiento, anhedonia, disminución de la libido, retardo psicomotriz o agitación, problemas del sueño, insomnio e hiperinsomnio(24).

Trastorno bipolar

Se define como la fluctuación del estado de ánimo entre episodios de manía o hipomanía y depresión(24). Su Incidencia es de: 0,4 a 1,2% de la población general. El primer episodio ocurre entre los 20 y 40 años de edad, casi siempre de tipo maníaco(26).

Las características de la manía son: Aumento de la actividad psicomotora, disminución de la necesidad de sueño, sensación de elación y de sentirse "mejor que nunca". Deterioro del lenguaje en forma gradual, pueden experimentar ideas delirantes de grandeza, megalomanías o paranoides. Los individuos con cuadros de manía tienen 80% de probabilidad de recurrencia(24,26).

Depresión asociada con otras enfermedades y drogas

Entre las drogas que inducen síntomas depresivos tenemos: los antihipertensivos (bloqueantes de canales de calcio y B-bloqueantes); antiolesterolemicos y antiarrítmicos(24).

Las enfermedades que inducen síntomas depresivos son múltiples entre ellas están: Cardiopatías (20 a 30%); Cáncer (40 a 50%); Diabetes mellitus (8,5 a 7,3%) y otras como enfermedades cerebrovasculares, Parkinson, esclerosis múltiple, hipertiroidismo e hipotiroidismo y traumatismo craneal(24). La depresión es un síndrome común entre las personas de edad avanzada, debido a diferentes enfermedades y a tensiones psicosociales que afligen a los ancianos(28).

Etiología y fisiopatología: Por medio del estudio del metabolismo de la glucosa cerebral se ha determinado la disminución de la tasa metabólica a nivel del núcleo caudado y lóbulo frontal, estableciéndolos como los sitios primarios de déficit; con la tomografía con emisión de positrones (TEP) se ha demostrado la disminución de la

captación de Tc99 a nivel parietal bilateral, temporal derecha y frontal superior izquierda(29).

En cuanto a las anormalidades neuroendocrinas están: El aumento de la secreción de cortisol, aumento del tamaño adrenal, disminución de la respuesta inhibitoria de los glucocorticoides y respuesta inapropiada de los niveles de TSH a la infusión de TRH(24,30).

Diversos estudios han revelado que la depresión mayor se acompaña de desordenes en aminoácidos excitatorios (glutamato y aspartato) y de alteraciones de niveles séricos de aminoácidos como serina, glicina y taurina(31).

Existe evidencia de que durante la depresión hay disminución de la concentración de moduladores positivos del GABA como el 3 alfa, 5 alfa THP y 5 beta THP(32).

Los aspectos bioquímicos más relevantes en la fisiopatología de la depresión son los siguientes: deficiencia funcional de la noradrenalina, bajas cantidades en líquidos periféricos de ácido monovainílico (HVA), principal catabolito de la dopamina, disminución del precursor de la serotonina, menor frecuencia de las descargas de las neuronas de serotonina, descenso en la recaptación plaquetaria de serotonina y predominio del sistema colinérgico con aumento del número de sus receptores(24,26).

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Las alternativas del tratamiento de la depresión son: Psicofármacos, electroconvulsión y Psicoterapia; siendo los Psicofármacos la terapia de elección(25). En el éxito del tratamiento juega un papel decisivo la educación de la población, debido a que en la mayoría de los casos hay una demora de aproximadamente 2 meses entre el inicio de la depresión y la instauración de la terapia(33).

FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Clasificación

- 1) Antidepresivos tricíclicos (ADTs) y drogas clínicamente similares.
- 2) Nuevos antidepresivos: **1)** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs). **2)** Inhibidores de la recaptación de dopamina. **3)** Inhibidores de la recaptación de noradrenalina.
- 3) Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)(26,27).

Antidepresivos tricíclicos

Todos tienen un centro molecular de 3 anillos, sus estructuras son similares a las fenotiacinas, algunos tienen estructura de aminas secundarias: disipramina, nortriptilina y protriptilina. Los de amina terciaria son la imipramina, amitriptilina, trimipramina, doxepina y cloremipramina, ([Ver cuadro 4](#)).

Mecanismo de acción: Potencian acciones de las aminas biógenas al bloquear sus medios de inactivación fisiológica que comprenden: transporte o recaptación en las terminaciones nerviosas(25,27,34). Para explicar este proceso debemos recordar que en las terminaciones nerviosas la tirosina se oxida hasta DOPA, la cual a continuación se descarboxila hasta Dopamina (DA) y luego se almacena en vesículas en las cuales la DA se convierte en Noradrenalina (NA), esta noradrenalina es descargada interactuando posteriormente con subtipos de receptores alpha 1, B-adrenérgicos posinápticos y autoreceptores alpha 2 presinápticos, produciéndose trifosfato de Inositol y diacilglicerol, AMPc y modulación de la síntesis de descarga de NA respectivamente(25).

La inactivación se produce principalmente por transporte activo ("recaptación") hacia terminaciones presinápticas (inhibida por la mayoría de los ADTs), con desaminación secundaria por la MAO mitocondrial (bloqueado por la IMAO)(25). Luego de producir su efecto se degradan por hidroxilación y glucoronización mediada por enzimas microsómicas hepáticas para finalmente ser eliminadas por vía renal(25,26).

Efectos colaterales: Por su acción sobre el sistema muscarínico: sequedad de boca, sabor amargo o metálico, estreñimiento, visión borrosa, trastornos miccionales, cefalea, náuseas, tinnitus, insomnio, mareos, taquicardia, palpitaciones, nerviosismo(25,26,27). Aumento de peso, impotencia, eyaculación retrógrada y disosgarmo(27). A nivel cardiovascular hay hipotensión postural(25), disminución de la conductividad cardíaca lo que significa un riesgo en pacientes con bloqueo de rama o bloqueo AV(26,27), inversión o aplanamiento de la onda T y tiempo de conducción prolongados(25). En cuanto al sueño, suprimen SMOR, experimentan sueños vividos y alteraciones en la continuidad del sueño, por esto se recomienda su reducción en forma gradual(26).

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de glaucoma de ángulo cerrado. Las aminas terciarias y protriptilina en pacientes después de infarto agudo del miocardio, con defectos de conducción o cuando se administran otros depresores cardíacos(26).

Intoxicación con antidepresivos: Entre las manifestaciones clínicas tenemos: disminución de lucidez, alucinaciones, delirio, agitación, coma, midriasis, hipertermia, convulsiones, arritmia, bloqueo de rama, extrasístoles ventriculares. Durante esta etapa el paciente debe ser trasladado a una unidad de cuidados intensivos con apoyo respiratorio apropiado(25,26).

Interacción con otras drogas: La fijación de los ADTs a la albúmina plasmática puede reducirse por competencia con diversos fármacos, entre ellos fenilhidantoína y fenilbutazona, ácido acetilsalicílico, aminopirina, escopolamina y fenotiazinas. Fármacos que interfieren en el metabolismo hepático como neurolepticos, metilfenidato, algunos esteroides y anticonceptivos orales pueden potenciar el efecto de los ADTs. A la inversa, los barbitúricos, otros anticonvulsivos (excepto las benzodiazepinas) y el tabaco, pueden aumentar el metabolismo hepático al inducir a los sistemas enzimáticos microsómicos. Los antidepresivos potencian el efecto del alcohol y probablemente de otros sedantes(26,35).

Cuadro 4: Antidepresivos. Dosis y nombres comerciales.

| | | Dosis (md/día) | Dosis extrema (md/día) |
|--|-----------------------------------|----------------|------------------------|
| Tricíclicos de aminas terciarias | | | |
| | Amitriptilina (elavyl, triptanol) | 100-200 | 300 |
| | Clomipramina (anafranil) | 100-200 | 250 |
| | Doxepina (adapin) | 100-200 | 300 |
| | Imipramina (tofranil) | 100-200 | 300 |
| | Trimipramina (surmontil) | 75-200 | 300 |
| Tricíclicos de aminas secundarias | | | |
| | Amoxapina (asendin) | 200-300 | 600 |
| | Desipramina (norpramin) | 100-200 | 300 |
| | Maprotilina (ludiomil) | 100-150 | 225 |
| | Nortriptilina (pamelor) | 75-150 | 250 |
| | Protriptilina (vivactil) | 15-40 | 60 |
| Inhibidores de la recaptación de serotonina: | | | |
| | Fluoxetina (prozac) | 20-40 | 80 |
| | Fluvoxamina (luvox) | 100-200 | 300 |
| | Paroxetina (paxil) | 20-40 | 50 |
| | Sertralina (zoloft) | 100-150 | 200 |
| Inhibidores de la recaptación de serotonina: | | | |
| | Venlafaxina (effexor) | 75-225 | 375 |
| Inhibidores de la recaptación de Dopamina: | | | |
| | Bupropión (wellbutrin) | 200-300 | 450 |
| | Nefazodona (serzone) | 200-400 | 600 |
| | Trazodona (deryrel) | 150-200 | 600 |
| Inhibidores de la recaptación de Noradrenalina: | | | |
| | Reboxetina | | |
| Inhibidores de la MAO: | | | |

| | | | |
|--|--------------------------|-------|----|
| | Fenelzina (nardil) | 30-60 | 90 |
| | Tranilcipromina (pamate) | 20-30 | 60 |
| | Selegilina (eldepryl) | 10 | 20 |

Nuevos antidepresivos

1) **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:** Los medicamentos de esta familia son fluoxetina, norfluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, desmethyl-citalopram y citalopram. Todos bloquean la recaptura de serotonina, aumentando su disponibilidad y modificando la sensibilidad de los receptores 5-HT_{2b} y 5-HT_{1-A}. Se metabolizan en hígado y excretan en orina(26).

Se debe cuidar su interacción con antidepresivos tricíclicos y con IMAO; con los primeros se produce aumento de sus niveles tóxicos y con los segundos se produce el síndrome serotoninérgico(26). Los ISRSs tienen alto riesgo de inducir náuseas, vómitos, insomnio, mareos, cefalea, disfunción sexual, trastornos de eyaculación(26). Tiene poco efecto sobre el sueño y se han reportado varios casos de angina(27,36,37,38).

La venlafaxina es un antidepresivo de primera elección tiene mayor selectividad para serotonina, eficaz para tratar la depresión mayor, melancolía, depresiones resistentes y depresión grave en el anciano. Se unen poco a proteínas, por lo cual actúa directamente sobre el SNC y no produce efectos secundarios. No debe combinarse con IMAO porque trae consecuencias fatales(26).

2) **Inhibidores de la recaptación de Dopamina:** El bupropión, es el más importante, y se caracteriza por ser un antidepresivo unicíclico inhibidor leve de la captación neuronal de monoaminas, el cual se absorbe bien en tracto gastrointestinal, se metaboliza en el hígado, sus metabolitos se excretan en riñón(27); a veces produce agitación, insomnio, anorexia e incluso psicosis, además de hipomanía o manía en enfermos bipolares(26). A dosis tóxicas mayores de 500 mg tiene riesgo de producir convulsiones tónico clónicas(25).

3) **Inhibidores de la recaptación de Noradrenalina:** La Reboxetina es el primer inhibidor no tricíclico selectivo de la recaptación de Noradrenalina. No tiene afinidad significativa por la serotonina, por el transportador adrenérgico, transportador dopaminérgico, colinérgico o de receptores histaminérgicos; sin embargo, regula los b-adrenoceptores más temprano que otros antidepresivos; mientras que se caracteriza por una latencia terapéutica acortada, aumentando los niveles de normetanefrina en el plasma de manera aguda, el cual es un metabolito de la norepinefrina. Esta droga, a una dosis oral de 8-10 mg/día, ha demostrado ser más eficaz que el placebo y se compara con 200 Mg de desipramina oral, con 75-100 Mg de los imipraminas orales y con 20-40 mg/día de fluoxetina oral; sin embargo, los efectos colaterales son menores con el reboxetina con respecto a los antidepresivos tricíclicos. Se demostró su eficacia

en 4-8 experimentos realizados a corto plazo, así como en un estudio con una duración de 1 año. Se observaron: dificultad con la micción, taquicardia, diaforesis, boca seca, sueño y perturbaciones eréctiles con el reboxetine más a menudo que con el placebo, considerando que los efectos de la suspensión no fueron significativos. No hubo interacción con otros antidepresivos a nivel de isoenzimas microsomales hepáticas P450. La Reboxetine representa un antidepresivo eficaz en la base moderna de la teoría de la depresión noradrenérgica(39,40).

4) Inhibidores de la recaptación de Noradrenalina y Serotonina: El milnacipran se usa con preferencia en ancianos, menor incidencia de efectos indeseables y no empeora la habilidad cognitiva(41).

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Tenemos dos grupos según su estructura: Hidracinas y no hidracinas(25,26,34). Existen 2 tipos de IMAO: la de tipo A representa el 20% y se encarga de degradación de la NA, serotonina, dopamina y tiramina y la de tipo B, que representa el 80% y se encarga de la degradación de las fentolaminas y dopamina. Los IMAO bloquean el efecto catalítico de las catecolaminas en diferentes regiones del cuerpo, aumentando los niveles de las mismas en plasma(26). Son drogas de primera elección en depresión atípica, desórdenes de pánico o depresión refractaria(27).

Existen IMAO irreversibles eficaces en los episodios depresivos mayores, no son útiles para las depresiones psicóticas. Existe una nueva familia de IMAO reversibles que ocasionan menos efectos secundarios y son menos hipertensos que los irreversibles(26).

Los IMAO se absorben con facilidad por vía oral. Producen inhibición máxima en 5 a 10 días(25). Estas drogas pueden inducir sedación o excitación de la conducta, hipotensión postural y crisis hipertensivas, aumentando esta probabilidad al combinarlas con ISRSs. Otros efectos: insomnio, somnolencia diurna, aumento de peso, disfunción sexual, mioclonus y edema en miembros inferiores, todo lo cual los convierten en fármacos de segunda elección(26).

La intoxicación se presenta en horas y entre las reacciones tenemos: agitación, alucinaciones, hiperreflexia, hiperpirexia, convulsiones, hipotensión e hipertensión. Se ha sugerido que la crisis hipertensiva asociada a la inhibición de la MAO es producto de que la tiramina escapa a la desaminación oxidativa, descargándose catecolaminas de las terminaciones nerviosas y médula suprarrenal. Una fuente rica en tiramina, entre los alimentos, son los quesos envejecidos(25,26,27).

Aplicaciones terapéuticas: Depresión mayor del adulto, supresión rápida, pero momentánea de la enuresis en niños y pacientes ancianos. Hiperactividad con déficit de atención y trastornos de tic (Imipramina, desipramina, nortriptilina). Trastornos graves de ansiedad. En el stress postraumático y trastornos del pánico se utilizan la Imipramina y fenelzina, pero también muestran eficacia los ISRSs, que hoy se prefieren para tratar la enfermedad obsesivo compulsiva. Otras indicaciones incluyen trastornos psicósomáticos como bulimia nerviosa, enfermedades con dolor crónico, síndrome de colon irritable, fatiga crónica, apnea del sueño, entre otros, (ADTs, IMAO, o ISRSs)(25,26).

FÁRMACOS ANTIMANIACOS

Actualmente el Litio es el tratamiento de elección para tratar la manía y prevenir crisis recurrente de la enfermedad maníaco depresiva. En cuanto a su mecanismo de acción, lo que se conoce es que en el tejido encefálico, inhibe la secreción de NA y dopamina desde las terminaciones nerviosas, pudiendo intensificar la descarga de serotonina y alterando la recaptación y almacenamiento de catecolaminas(25).

Se absorbe bien por vía oral con concentración plasmática máxima a las 4 horas, se distribuye primero en el líquido extracelular y luego se acumula en los tejidos, no se fija en forma apreciable a proteínas plasmáticas; se elimina por orina en 95%. La vida media es de 12 a 24 horas, con un índice terapéutico bajo. Sus cifras eficaces y seguras están entre 0,75 y 1,25 meq/l y suelen lograrse con dosis de 900 a 1500 Mg de carbonato de Li+/día en pacientes externos y 1200 a 2400 mg/día en hospitalizados(25).

Intoxicación Aguda: Náuseas, vómitos, diarrea, temblor, ataxia, convulsiones y coma. Los efectos más graves son confusión, hiperreflexia, temblor burdo, disartria, convulsiones, y signos neurológicos de pares craneales y focales hasta el coma y muerte(25).

Interacciones: Los diuréticos aumentan la retención de Li+, en especial la tiazidas; el triamtereno aumenta su excreción. Algunos AINES aumentan la resorción tubular y las concentraciones plasmáticas a niveles tóxicos. También ocurre interacción con los IECA(25,26).

Indicaciones: La terapéutica de la manía aguda y prevención de las recurrencias de la enfermedad maníaco depresiva bipolar en adultos o adolescentes, por lo demás sanos, son las únicas aplicaciones aprobadas en la actualidad por la FDA. En ocasiones se utiliza como equivalente o auxiliar de los antidepresivos en la depresión recurrente grave, como complemento del tratamiento en la depresión mayor aguda o como coadyuvante cuando es insatisfactoria la reacción tardía a un antidepresor administrado solo(42).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En cuanto a la ansiedad, los desordenes de pánico usualmente no responden a BZD, están indicados para su manejo terapéutico los antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina(1,43).

En los trastornos de ansiedad generalizada las BZD tipo diazepam y la buspirona son los ansiolíticos de elección. Los betabloqueantes, como el propranolol, pueden reducir los síntomas somáticos neurovegetativos que acompañan al cuadro de ansiedad. La glutetimida, el meprobamato y los barbitúricos (a excepción del fenobarbital) son fármacos que deben evitarse debido al elevado potencial de adicción y al escaso margen de seguridad.

En lo que respecta a las BZD, están indicadas para la ansiedad y el insomnio. Las de acción prolongada se utilizan para calmar la ansiedad y el síndrome de abstinencia

alcohólica, mientras que las de acción corta se utilizan como sedantes en la terapéutica del insomnio (Lorazepam) y procedimientos médicos como endoscopias (midazolam). No deben prescribirse por más de 4 a 6 semanas a causa del desarrollo potencial de tolerancia y el riesgo de abuso y dependencia(5,12,13). Por otra parte, las azapironas (buspirona) son drogas prometedoras, ya que no tienen efecto sedante, no producen tolerancia o dependencia, no tienen efecto aditivo con depresores del SNC y no tienen riesgo potencial de abuso, además, parecen ser bien toleradas con su uso prolongado y pueden ser útiles en el paciente con depresión sobreañadida(15).

Los desórdenes obsesivos compulsivos responden a la terapia serotoninérgica, como fluoxetine y fluvoxamine y a la buspirona(1).

Cabe mencionar que los trastornos de ansiedad son un problema común en el paciente geriátrico. A causa de que el paciente anciano es más vulnerable a efectos secundarios como sedación e hipotensión ortostática, se recomienda utilizar las azapironas, las BZD de acción corta y los ISRSs si son necesarios, pero primordialmente debe emplearse la terapia psicosocial y deben evitarse los agentes sedantes(44,45,46,47,48).

Es importante seguir varias recomendaciones para la prescripción de BZD y sedantes e hipnóticos en general:

- 1) Evaluar la posibilidad de un enfoque terapéutico no farmacológico para el paciente.
- 2) Considerar los factores psicosociales o de personalidad que impliquen mayor riesgo de abuso o adicción.
- 3) Individualizar el tratamiento.
- 4) Evitar un tratamiento prolongado.
- 5) En pacientes de edad avanzada comenzar con la mitad de la dosis usual, evita los ajustes frecuentes de las dosis y estar alerta para detectar signos de confusión, sedación y ataxia.
- 6) Si se requiere aumento de dosis evaluar cuidadosamente la clínica y la probabilidad de abuso (la mayoría de las BZD no requieren aumento de la dosis durante varios años).

En cuanto a la depresión son importantes varias recomendaciones:

- 1) Si un sujeto está gravemente deprimido con ideación suicida, lo sensato será vigilarlo, administrándole medicación para 1 semana cada vez o elegir el fármaco menos peligroso.
- 2) Los nuevos antidepresivos deben pasar a ser drogas de primera línea en pacientes deprimidos en vista de que carecen de los efectos adversos de los ADTs. De ellos la venlafaxina es de primera elección, sobre todo en casos de depresión mayor, melancolía, depresiones resistentes y depresión grave en el

anciano. Los ISRSs se deben utilizar también en depresión mayor, pero son de elección en trastornos obsesivo compulsivos y de pánico.

3) Se debe evitar los ADTs en pacientes post infarto, con defectos de conducción o con el uso de otros presores cardíacos. Los ISRSs se han usado con seguridad en este tipo de pacientes.

4) En pacientes con glaucoma no usar ADTs, se prefieren los ISRSs.

5) Los ISRSs y venlafaxina no deben combinarse con IMAO por su efecto letal, y se debe tener cuidado ya que también se han visto reacciones graves cuando se combinan IMAO y ADTs.

6) Aunque el litio se usa en caso de trastorno bipolar en ocasiones se debe tener presente como complemento en algunos casos de depresión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reus V. Psychiatric Disorders. Harrison's Principles of Internal Medicine. International Edition. 1998; 14 th Edition: 2485-2502.

2. Zerbe K. Anxiety Disorders in Women. Bull Menninger Clin. 1995; 59(2A): A38-52.

3. Salín R. Bases Bioquímicas y Farmacológicas de la Neuropsiquiatría. Mac Graw Hill Interamericana. 1997; 210-215.

4. Eisendraath S. Psychiatric Disorders. Current Medical Diagnosis and Treatment. Editorial Lange Medical Book. 1998. 37 th Edition: 977-981.

5. Sharma R, et al. Estados de Ansiedad en Psiquiatría. Diagnóstico y tratamiento de Flaherty, Channon y Davis. Editorial Médica Panamericana.(México). 1991; 108-120.

6. Nemiah J. Estados Ansiosos (Neurosis de Angustia). Tratado de psiquiatría de Kaplan y Sadok. Ediciones Científicas y Técnicas.(Barcelona- España). 1992; 2a Edición: 876-887.

7. Wacker H. Diagnosis and Therapy of Anxiety Disorders. Ther Umsch. 1997; 54(7): 380-385.

8. Ramanathan M, et al. Differential Effects of Diazepam on Anxiety in Streptozotocin duced Diabetic and non-diabetic rats. Psychopharmacology. 1998; 135: 361-367.

9. Leonard B. Sleep Disorders and Anxiety: Biochemical Antecedents and Pharmacological Consequences. J Phychosom Res. 1994; 38(1): 69-87.

10. Sanders-Bush E and Mayer S. 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) Receptor Agonists and Antagonists. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. International Edition. 1996; Ninth Edition: 294-264.
11. Hoobs W, et al. Hypnotics and Sedatives; Ethanol. Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics. International Edition. 1996; Ninth edition: 385-418.
12. Baldessarini R. Drugs and Treatment of Psychiatric Disorders: Psychosis and Anxiety. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of therapeutics. International Edition. 1996; 9th edition: 419-427.
13. Barbui C, et al. A Cross-sectional Audit of Benzodiazepine Use Among General Practice Patients. Acta Psychiatri Scand. 1998; 97: 153-156.
14. Kudo Y, et al. Recent Progress in Development of Psychotropic Antianxiety Drugs. Bull meninger Clin. 1995; 15(2): 75-86.
15. Unlenhuth E, et al. International study of expert Judgement on Therapeutic Use of Benzodiazepines and Other Psychotherapeutic Medications: II. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders. J Affect Disord. 1995; 35(4): 153-162.
16. Donald F. Panic and Phobic Anxiety: Phenotypes, Endophenotypes and Genotypes. Am J Psychiatry. 1.998; 155(5): 1147-1149.
17. Kaplan H, Sadock B. Manual de Farmacoterapia en Psiquiatría. Editorial Médica Hispanoamericana. 1993; 75-98.
18. Eimiller F, Boshes R. Efectos Colaterales de Drogas Psicotrópicas. Psiquiatría. Diagnóstico y tratamiento de Flaherty, Channon y Davis. Editorial médica Panamericana. (México). 1991; 371-387.
19. Ramírez M. Intoxicaciones Diagnóstico y Tratamiento. Ediciones FUNDAEDUCO. (Barquisimeto). 1992. 5ª Edición.
20. Pecknold JA. Risk-Benefit Assessment of Buspirone in the treatment of Anxiety Disorders. Drug. 1997; 16(2): 118-132.
21. Laakmann G, et al. Buspirone and Lorazepam in The Treatment of Generalized anxiety Disorder in Outpatients. Psychopharmacology. 1998; 136: 357-366.
22. Cadieux R. Azapirones: An Alternative to Benzodiazepines for Anxiety. Am fam Physician. 1996; 53(7): 2349-2353.
23. Malec T, et al. Efficacy of Buspirone in Alcohol dependence: a Review. Alcohol. Clin Exp Res. 1996; 20: 853-858.

24. Reus V. Mental Disorders. Harrison's. Principles of internal medicine. International edition. 1998. 14th Edition: 2490-2497.
25. Baldessarini R. Fármacos y Tratamiento de los Trastornos Psiquiátricos. Depresión y Manía. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Mac Graw Hill Interamericana. 1996; 459-484.
26. Salín Pascual R. Neurobioquímica de la Depresión. Bases bioquímicas y Farmacológicas de la Neuropsiquiatría. MacGraw Hill Interamericana. 1997; 95-147.
27. Eisen S, Psychiatric Disorders. Current Medical Diagnosis y Treatment. Edit.Preutice Hall, international. 1998; 668-1010.
28. Blazer D. Depresión en la Vejez. Kelly. Medicina Interna. Editorial Médica Panamericana. 1993; 672-2674.
29. Ogura A, Morinobu S, Kawakatsu S. Changes in Regional Brain Activity in Major Depression After A successful Treatment with antidepressant Drugs. Act psychiatric Scandinavia. 1998; 68: 54-59.
30. Heim C, Owens M. Endocrine Factors in the Pathophysiology of Mental Disorders. Psychopharmacology bulletin. 1997; 33(2): 185-192.
31. Maes M, Verkerk R. Serum Levels of Excitatory Amino Acids, Serine, Glycine, Histidine, Threonine, Taurine, Alanine and Arginine in Treatment-Resistant Depression: Modulation by Treatment with Antidepressants and Prediction of Clinical Responsivity. Acta psychiatrica Scandinavica. 1998; 97: 302-308.
32. Romeo E, Strohle A. Effects of Antidepressant Treatment on Neuroactive Steroids in Major Depression. Am J Psychiatry. 1998; 155: 910-911.
33. Gormley N, O'Leary D. Time to Initial medical Presentation in a First-Admission Group with Depression. Acta psychiatrica Scandinavica. 1998; 97: 166-167.
34. Kaplan H, Sadock B. Manual de Farmacoterapia en Psiquiatría. Waverly Hispanica S.A. 1993; 162-174.
35. Raye Z, Allen J. Pharmacological Treatment of Alcoholics with Collateral depression: Issues and Future Directions. Psychopharmacology bulletin. 1998; 34(1): 107-110.
36. Berman R, Darnell A. Effect of Pindolol in Hastening Response to Fluoxetine in the treatment of major depression: A Double-blind, placebo-controlled trial. Am J. psychiatry. 1997; 154: 37-43.

37. Roose E, Glassman A. Cardiovascular Effects of Fluoxetine in Depressed Patients with Heart Disease. *Am J psychiatry*. 1998; 155:660-665.
38. Dolberg O. Hirschmann S. Melatonin for the Treatment of Sleep Disturbances in Major Depressive Disorder. *Am J. psychiatry*. 1998; 155: 1116-1121.
39. Marazziti D. Role of a selective noradrenaline re-uptake inhibitor, reboxetine in the treatment of depression. In: *sopsi.archicoop. it*. 1999; (Vol5-3maz).
40. Montgomery S. Predicting response: noradrenaline reuptake inhibition. *Clin. Psychopharmacol*. 1999; 14(1): S21-6.
41. Tignol J, Pujol-Domenech J. Double-Blind Study of the Efficacy and Safety Patients with Major Depressive Episode. *Acta psychiatrica scandinávica*. 1998; 97: 157-165.
42. Tondo L, Baldessarini R. Lithium Maintenance Treatment of Depression ad Mania in Bipolar I and Bipolar II Disorders. *Am J. psychiatry*, 1998; 155: 638-645.
43. Bougerol T and Fariße J. Pharmacotherapy of Panic Disorder. *Encephale*. 1998; 22(5): 56-53.
44. Sadavoy J And LeCleir J. Treatment of anxiety Disorders in late Life. *Can J Psychiatry*. 1997; 42(1): 28S-34S.
45. Banazak D. Anxiety Disorders in Elderly Patients. *J Am Board Fam Pract*. 1997; 10(4): 280-289.
46. Folks D and Fuller W. Anxiety Disorders and Insomnia in Geriatric Patients. *Psychiatry Clin North Am*. 1997; 20(1): 137-164.
47. Weiss K. Management of Anxiety and Depression Syndromes in the Elderly. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55: 5-12.
48. Sheikh J and Salzman C. Anxiety in the Elderly. Course and Treatment. *Psychiatry Clin North Am*. 1995; 18(4): 871-883.